

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format Free
--	---	--	---	---	----------------

1. ☐ 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010302465 **Image available**

WPI Acc No: 1995-203725/199527

XRAM Acc No: C95-094298

Topical preparations contg. retinoid(s) - e.g. lotions,
creams or foams

Patent Assignee: SHUTO K (SHUT-I)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7118134	A	19950509	JP 92125625	A	19920417	199527 B

Priority Applications (No Type Date): JP 92125625 A 19920417

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 7118134	A		11	A61K-007/48	

Abstract (Basic): JP 7118134 A

Topical preps. contg. retinoid of formula (I) or (II), are new: R1
= H, lower alkyl, OH, halogen or lower alkoxy; and R2 and R3 = H or
alkyl.

USE - The topical preps. are e.g. lotion, cream or foam, and are
safe to skins.

Dwg. 0/2

Title Terms: TOPICAL; PREPARATION; CONTAIN; RETINOID; LOTION; CREAM; FOAM

Derwent Class: B05; D21; E14

International Patent Class (Main): A61K-007/48

International Patent Class (Additional): A61K-031/215; C07C-069/608

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format Free
--	---	--	---	---	----------------

© 2004 Dialog, a Thomson business

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-118134

(43) 公開日 平成7年(1995)5月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48 7/00	C W			
31/215	ADA ADS	9454-4C 9454-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平4-125625

(22) 出願日 平成4年(1992)4月17日

(71) 出願人 000182432

首藤 紘一

東京都目黒区東山2丁目25番6-102号

公務員宿舍

(72) 発明者 江浜 律子

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会

社資生堂内

(72) 発明者 阪本 興彦

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂研究所内

(74) 代理人 弁理士 岩橋 祐司

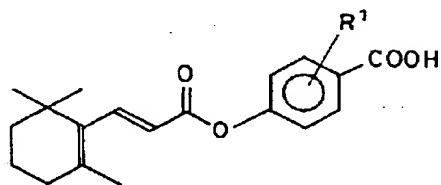
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

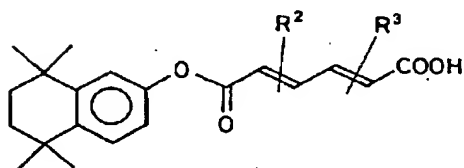
(57) 【要約】

【構成】 下記化1及び／又は化2で示されるレチノイドを含むことを特徴とする皮膚外用剤。

【化1】



【化2】

(化1中、R¹は水素、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。) (化2中、R², R³は独立に水素又はアルキル基を示す。)

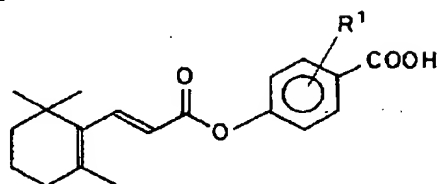
【効果】 優れた安全性及び皮膚劣化防止作用を得ることができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で示されるレチノイドを含むことを特徴とする皮膚外用剤。

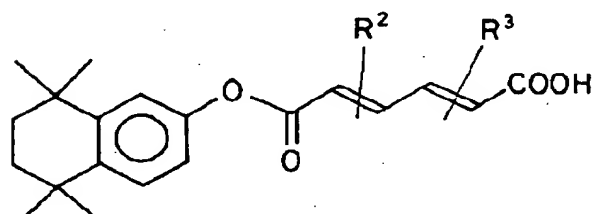
【化1】



(化1中、R¹は水素、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。)

【請求項2】 下記化2で示されるレチノイドを含むことを特徴とする皮膚外用剤。

【化2】



(化2中、R²、R³は独立に水素又はアルキル基を示す。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚外用剤、特に皮膚劣化防止作用を有する皮膚外用剤の改良に関する。

【0002】

【従来の技術】 日光照射による光障害、或いは加齢に伴う皮膚のしわ、たるみ、つやの消失等の皮膚劣化を防止するため、各種皮膚外用剤が用いられている。このような皮膚外用剤には、日光などの外的要因より皮膚を保護する成分、或いは皮膚それ自体に作用し、皮膚の活性化をうながす成分などが配合され、後者の薬効を示す有効成分としてビタミンAないしその誘導体が注目されている。

【0003】 ビタミンAは活性代謝産物であるレチノイン酸（ビタミンA酸）となり、該レチノイン酸が標的細胞の特異的レセプターに結合して特異的生理作用を示すことが知られており、このレセプターに結合してレチノイン酸的作用を示す化合物をレチノイドと総称する。そして、レチノイドには視覚調節作用、成長促進作用、生殖作用など、種々の作用があることが知られている。特に、レチノイドは皮膚に対して正常な分化と維持に重要な機能を果たしており、ビタミンA欠乏症である *phrynoderma* では、皮膚の粗ざう、乾燥化、毛孔性角質増殖等が認められている。このような事実から、ビタミンAないし各種レチノイドが、例えば角化異常症などの治療に全身的或いは局所的に用いられてきた。

2

【0004】

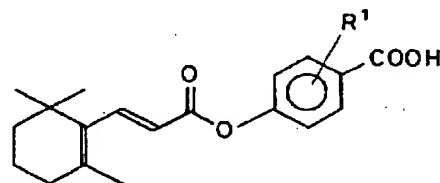
【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、前記レチノイドは一般に脂溶性が高く、また生体内で容易に分解されず細胞障害を惹起するとともに、前記作用が不安定であり、過剰症により副作用を呈することから、臨床上の適用には多くの制限が残されていた。本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的はレチノイン酸作用を有し、且つ細胞障害を起こす可能性の少ないレチノイドを含む皮膚外用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討した結果、カルボン酸誘導体が、強いレチノイン酸様の生物活性を有していること、並びに該化合物が比較的親水性で生体内で容易に分解されるので細胞損傷性が軽減されていることを見出し、本発明を完成するに至った。

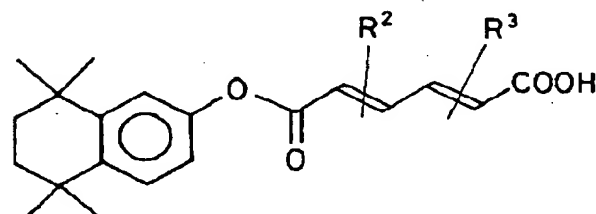
【0006】 すなわち、本出願の請求項1記載の皮膚外用剤は、下記化3で示されるレチノイドを含むことを特徴とする。

【化3】



(化3中、R¹は水素、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。) また、本出願の請求項2記載の皮膚外用剤は、下記化4で示されるレチノイドを含むことを特徴とする。

【化4】



(化4中、R²、R³は独立に水素又はアルキル基を示す。)

【0007】 上記の化3において、R¹は水素原子、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、又は低級アルコキシ基を示す。R¹が水素以外の基を示す場合には、該置換基は安息香酸のカルボキシル基に対して、オルト位またはメタ位の任意の位置に置換していてもよい。低級アルキル基は例えば炭素数1～6、好ましくは1～3の直鎖又は分枝したアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、及びイソプロピル基を挙げることができる。低級アルコキシ基は例えば炭素数1

～6、好ましくは1～3の直鎖又は分枝したアルコキシ基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、及びイソプロポキシ基を挙げることができる。

【0008】また、上記の化4において、 R^2 及び R^3 は独立に水素原子又はアルキル基を示す。 R^2 または R^3 のいずれか一方がアルキル基を示す場合には、アルキル基は、末端のカルボキシル基に対して α 位、 β 位、 γ 位、または δ 位の任意の位置に置換していてもよい。両者がアルキル基を示す場合には、同種または異種のアルキル基が置換していてもよい。アルキル基としては、例えば炭素数1～12、好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝したアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等を挙げることができる。

【0009】本発明にかかる皮膚外用剤に適用可能な、化3で示される化合物の例としては、例えば、4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；2-ヒドロキシ-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；2-メチル-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；2-クロロ-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；2-メトキシ-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；3-メチル-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；及び3-クロロ-4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸；等を挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0010】又、本発明にかかる皮膚外用剤に適用可能な、化4で示される化合物の例としては、例えば、(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル) ムコン酸 モノエステル；(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル) 1,3-ペンタジエン-1,4-ジカルボン酸 (1-カルボン酸エステル)；(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル) 1,3-ペンタジエン-1,4-ジカルボン酸 (4-カルボン酸エステル)；(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル) 2,4-ヘキサジエン-2,4-ジカルボン酸 (モノエステル)；等を挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0011】化3で示される置換芳香族カルボン酸誘導体は、例えば、 β -イオノン水を水酸化ナトリウム及び臭素で処理して末端のアセチル基をカルボキシル基に変換した後、チオニルクロリド等で処理して対応する酸クロリド体とし、さらに4-ヒドロキシ安息香酸と反応させる

ことにより製造することができる。 R^1 がアルキル基の置換芳香族カルボン酸誘導体は、上記の反応工程において4-ヒドロキシ安息香酸のかわりに2-又は3-アルキル-4-ヒドロキシ安息香酸を用いることにより製造される。

【0012】また、化4で示される本発明のカルボン酸誘導体は、例えば、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-アセトナフテンをメタクロル化安息香酸で処理し、生成したアセトフェノール体をさらに塩基で加水分解してフェノール体とし、該フェノール体をムコン酸から得られる酸クロリド体と反応させてジエステル体を製造した後、一方のエステルを選択的に加水分解することにより製造することができる。 R^2 及び/又は R^3 がアルキル基の化合物は、上記の反応工程においてムコン酸のかわりにモノあるいはジアルキルムコン酸を用いて反応をおこない、必要により目的物を分離することにより製造される。

【0013】なお、本発明におけるレチノイドの配合量は、その種類によっても異なるが、一般的には皮膚外用剤全量中0.005～5.0重量%、好ましくは0.05～0.5重量%である。なお、レチノイドが0.005%未満では効果は十分でない場合がある。また、5.0%を越えて配合しても皮膚劣化防止効果の増強は見られない場合が多い。

【0014】本発明の皮膚外用剤には上記した必須成分の他に通常の化粧品や医薬品、医薬部外品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば、リボフラビン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンジスクレオチド等のビタミン B_2 類、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキシンジオクタノエート等のビタミン B_6 類、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ジバルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸Na等のビタミンC類、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミンD類、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸DL- α -トコフェロール、コハク酸DL- α -トコフェロール等のビタミンE類、ビタミンP、ピオチン等のビタミン類、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸及びその塩、グルタミン酸及びその塩、リジン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、N-パルミトイルL-アスパラギン酸ジエチル、N-ヤシ油脂肪酸-L-グルタミン酸ナトリウム等のN-アシル酸性アミノ酸塩、ヤシ油脂肪酸サルコシントリエタノールアミン、ラウロイルメチル- β -アラニンナトリウム等のアシル中性アミノ酸塩、ピロリドンカルボン酸及びその塩、POE(40)硬化ヒマシ油

モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、ヤシ油脂肪酸-L-アルギニンエチルエステル-D-L-ピロリドンカルボン酸塩等のアミノ酸及びアミノ酸誘導体、アボガド油、パーム油、ピーナッツ油、牛脂、コメヌカ油、ホホバ油、月見草油、カルナバロウ、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、パルミチン酸イソステアリル、イソステアリルアルコール、トリー-2-エチルヘキサン酸グリセリン等の油分、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸ナトリウム等の保湿剤、エリソルビン酸ナトリウム、バラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムサッカリン、イソステアリン酸ポリエチレングリコール、アラキシン酸グリセリル、ジグリセリンジイソステアレート、リン脂質等の界面活性剤、エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤、グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等の消炎剤、胎盤抽出物、グルタチオン、ユキノシタ抽出物等の美白剤、オウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、バーチ、セージ、ビワ、ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ、サフラン、センキュウ、ショウキョウ、オトギリソウ、オノニス、ローズマリー、ニンニク等の抽出物、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、幼牛血抽出物等の賦活剤、 γ -オリザノール等の血行促進剤、硫黄、チアントール等の抗脂漏剤、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシヒドロキシプロピルセルロース等の増粘剤、香料、水、アルコール、チタンイエロー、カーサミン、ベニバナ赤等の色剤、ポリエチレン、ナイロン等の樹脂粉末等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0015】また、光障害を防止する上では、紫外線吸収剤等を併用することが効果的であり、併用し得る紫外線吸収剤としては、パラメトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ジイソプロピルケイ皮酸エステル、パラメトキシケイ皮酸エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、メトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、ブチルメトキシベンゾイルメタン、4-tert-ブチル-4'-メトキシ-ジベンゾイルメタン等のベンゾイルメタン系紫外線吸収剤、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジ-パラメトキシベンゾフェノン、2-2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム等のベンゾフ

ェノン系紫外線吸収剤、オルトアミノ安息香酸メチル、パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等の安息香酸系紫外線吸収剤、グリセリルパラアミノベンゾエート、アミル-パラジメチルアミノベンゾエート、エチル-4-ビスヒドロキシプロピルアミノベンゾエート等のベンゾエート系紫外線吸収剤、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート、ジガロイルトリオレエート、サリチル酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸ホモメチル、グアイアズレン、ウロカニン酸等のその他の紫外線吸収剤等が挙げられる。

【0016】また、本発明の皮膚外用剤の剤形は任意であり、例えば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系あるいは軟膏、分散剤、エアゾール状等の剤形をとることができる。

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は実施例に限定されることはない。

【レチノイドの製造】まず、本発明にかかる皮膚外用剤において特徴的なレチノイドの製造例について説明する。

【0018】製造例1 4-[3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペノイルオキシ]安息香酸 …レチノイド1

3-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-プロペン酸 (19.35mmol) を乾燥ベンゼン 40ml に溶解し、室温 (25℃) 下にチオニルクロリド 30ml (0.424mol) を滴下し、さらに乾燥ジメチルホルムアミド 3滴を滴下した。反応溶液をアルミホイルで遮光して 6時間攪拌した後、減圧下でチオニルクロリドを留去し、残渣に乾燥ベンゼン 10ml を加えて共沸留去する操作を 3回繰り返す、淡黄色の粘性ある油状物を得た。この油状物に乾燥ベンゼン 50ml を加えて溶解し、乾燥ベンゼン 100ml 及び乾燥ピリジン 15ml の混合物に溶解した 4-ヒドロキシ安息香酸 2.673g (19.35mmol) を加えた。室温下 (27℃) で 2時間攪拌した後、反応液を氷冷した 0.5N HCl 100ml にあけて、酢酸エチル (200ml) で 3回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去して淡黄色の固体を得た。メタノールより再結晶して目的物を得た (4.56g、収率 75.0%)。無色プリズム晶 (融点 159.0-160.0℃)

元素分析 ($C_{16}H_{22}O_4 \cdot 1/2 H_2O$) :

計算値 C : 70.57% ; H : 7.17%

実測値 C : 70.71% ; H : 7.12%

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.13(s, 6H), 1.50-1.53(m, 2H), 1.62-1.68(2H), 2.12(t, 2H, J=6Hz), 6.04(d, J=16Hz), 7.29(d, 2H, J=9Hz), 7.68(d, 1H, J=16Hz), 8.16(d, 2H, J=9Hz)

【0019】製造例2 (5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル) ムコン酸 モノエステル …レチノイド2

ムコン酸1.70g(12.0mmol)の乾燥ベンゼン溶液40mlに、室温下(28℃)でチオニルクロリド20ml及び乾燥ジメチルホルムアミド(パスツールピペット5滴)を加えて6時間攪拌した。減圧下でチオニルクロリドを留去し、残渣に乾燥ジクロロメタン10mlを加えて共沸留去する操作を2回繰り返して着色固体を得た。この固体を乾燥ジクロロメタン50mlに溶解し、乾燥ジクロロメタン及び乾燥ピリジンの混合物に溶解した5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトール4.90g(24.0mmol)を加えて、室温下(27℃)で2時間攪拌した。反応液を氷冷した1.0N HCl 200mlにあげ、ジクロロメタン(300ml)で3回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去して淡黄褐色の固体を得た。ジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶してジエステル体の無色結晶5.44gを得た(収率88.1%、融点227.0-228.0℃)。上記のジエステル体518.5mg(1.01mmol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、アルゴン雰囲気下に室温(16℃)で攪拌しつつ、5% KOH溶液1.13mlを加えてそのまま72時間攪拌した。ジクロロメタン不溶分を濾去した後、ジクロロメタン可溶分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付してジクロロメタン：酢酸エチル(4:1)、酢酸エチル、さらに3%メタノール：酢酸エチルを溶出液として分離し、目的物128.7mgを得た(収率38.9%)。酢酸エチル-n-ヘキサンから2回再結晶して無色結晶(融点180.5-181.5℃)を得た。

無色プリズム晶(融点180.5-181.5℃)

元素分析(C₂₀H₂₄O₄):

計算値 C:73.15%; H:7.37%

実測値 C:72.86%; H:7.58%

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.27(s, 6H), 1.28(s, 6H), 1.69(s, 8H), 6.24-6.31(m, 1H), 6.40-6.47(m, 1H), 6.91(dd, 2H, J=2.5, 8.5Hz), 7.02(d, J=2.5Hz), 7.31(d, 1H, J=8.5Hz), 7.44-7.54(m, 2H)

【0020】[薬効試験]

線維芽細胞のEGF依存性増殖に及ぼす作用

低血清下で増殖停止している線維芽細胞の増殖は増殖因子に依存しており、EGFの添加で増殖が促進され、レチノイン酸を共存させるとさらに増殖促進が行なわれる。そこで、本発明者らは本発明の有効成分であるレチノイドによる線維芽細胞のEGF依存性増殖に及ぼす作用について検討した。ヒト皮膚(30才 男性)よりExplant法にて線維芽細胞を得、PDL8の細胞を実験に供した。EGFはシグマ社より購入した。細胞を、5%FBSを含む培地で6時間培養後、0.2%F

BSの培地に換え、24時間培養した。その後、EGF 4nMと所定濃度のレチノイドを含む0.2%FBSの培地に換え、更に7日間培養した。増殖促進率は、細胞のDNA量を測定して求めた。

【0021】ここに10⁻⁶M濃度のレチノイン酸を共存させると、EGF依存性増殖がEGF単独の場合に比べて40-50%促進された。このレチノイン酸によるEGF依存性増殖作用を指標に、本発明のレチノイドの作用を調べた。この結果、レチノイド1は10⁻⁶M濃度で約30%、レチノイド2は同じく10⁻⁶M濃度で約25%の増殖促進作用を示し、前記レチノイン酸よりは若干弱いものの、優れた細胞増殖促進作用を有することが示唆された(図1参照)。

【0022】外用によるヘアレスマウス皮膚表面形状(皮溝)の平坦化作用

一般にレチノイドの外用或いは内服により、皮膚は赤みを帯びた光沢と透明感のある、いわゆるレチノイド皮膚とよばれる変化を生じる。そして、ヘアレスマウス皮膚で同様な現象が再現できることを利用し、その変化と対応のある定量的指標を用いてレチノイド1の作用をレチノイン酸と比較した。すなわち、ヘアレスマウスに0.05%レチノイン酸、0.025%レチノイン酸、0.01%レチノイン酸(各アセトン溶液)、アセトンをそれぞれ30日間(5回/週)塗布し、最終塗布日の翌日にシリコン系樹脂を用いて皮膚表面のレプリカをとり、画像解析装置により皮膚表面形状の特徴を表わす種々のパラメータを求めた。レチノイン酸の連続塗布により、濃度依存的に赤みと光沢のある皮膚へと変化し、ヒト皮膚で認められるレチノイド皮膚様変化を生じた。この変化に対して、レプリカ上では皮紋が消失し、表面が平坦化していく変化として捉えられた。画像解析パラメータKSD(次式)が皮溝深さと相関することが解っており(現代皮膚科学体系・年刊版90B)、この値が現象がレチノイド作用とよく対応した(表1)。

KSD=3.9mm×3.9mm内の画素の輝度分布の分散

【0023】こうした変化に着目して、同様の実験で0.01%レチノイン酸、0.5%レチノイド1、0.5%レチノイド2(各エタノール溶液)、エタノールを塗布してレチノイド1のレチノイド作用を比較した。レチノイド1ではレプリカ原画像に若干のレチノイン酸様の変化を生じ、レチノイン酸よりは弱いKSD変化も認められた(表2)。

【0024】組織所見ではいずれのレチノイドも炎症性変化(表皮内・真皮内細胞湿潤、細胞間・細胞内浮腫、血管拡張など)は認められなかった。最も明瞭な変化は表皮肥厚であった(表3)。

【表1】

レチノイン酸塗布によるKSDの変化

アセトン(コントロール) 89.7%

	9	
0.01%レチノイン酸	79.2%	
0.025%レチノイン酸	73.4%	
0.05%レチノイン酸	33.6%	

【表2】

レチノイドのKSD変化(%)の比較

エタノール(コントロール)	99.5%
0.01%レチノイン酸	81.0%
0.5%レチノイド1	86.3%
0.5%レチノイド2	87.0%

【表3】

レチノイド塗布による表皮肥厚(μm)

エタノール(コントロール)	18.1
0.01%レチノイン酸	43.1
0.5%レチノイド1	24.6
0.5%レチノイド2	22.5

【0025】ライノ Maus 皮膚及び小囊に対する作用
ライノ Maus の皮膚は表皮に毛包由来のケラチンを含む小囊と皮脂腺が存在するのが特徴である。レチノイドの塗布によりこの小囊が小さくなり、又表皮と顆粒層が厚くなる事が報告されている(Richard E. et al, J. Invest. Dermatol. 82:632-635, 1984)。レチノイド1および

10日目の各測定結果のコントロール値に対する割合(%)

	0.001%	0.01%	0.1%	1%
小囊の直径				
レチノイン酸	71	50	46	—
レチノイド1	—	70	52	43
レチノイド2	—	73	58	48
小囊壁細胞層数				
レチノイン酸	135	156	161	—
レチノイド1	—	128	151	157
レチノイド2	—	120	150	157
表皮細胞層数				
レチノイン酸	115	148	163	—
レチノイド1	—	109	143	159
レチノイド2	—	103	142	155
顆粒層細胞層数				
レチノイン酸	130	172	173	—
レチノイド1	—	129	156	168
レチノイド2	—	131	155	165

【0028】[安全性試験]レチノイン酸に各種薬効が確認されていることは前述した通りであるが、その毒性により皮膚外用剤などへの応用が大きく制限されてい

レチノイド2におけるこのようなレチノイド効果を確認するため、次の実験を行なった。

【0026】6~8週齢の雌性ライノ Maus にall-トランスレチノイン酸の0.001%、0.01%、0.1%アセトン溶液、レチノイド1およびレチノイド2の0.01%、0.1%、1.0%アセトン溶液、アセトン(コントロール)を1日1回0.1mlづつ10日間塗布し、最終塗布日の3日後屠殺して背部の皮膚を採取した。この一部を4℃で0.5%酢酸に一晩浸して表皮を丁寧剥がし、この表皮をアルコール、キシレンに浸して脱水し、真皮層の側を上にしてPro-Texxを用いて固定し、小囊(水平面)観察用組織標本を作った。アイピースマイクロメーターにより、この組織標本の小囊の直径を測定した。又残りの皮膚は、常套手段により組織標本作成に供した。この組織標本について、小囊壁および小囊でない部分の表皮(角質層を除く)と顆粒層の細胞層数を測定し、コントロールの値との比を求めた。この結果を次の表4に示す。

【0027】小囊の直径は、レチノイド1、2及びレチノイン酸のいずれについてもその濃度が高くなるにつれて減少し、小囊壁についても各レチノイドの濃度が高くなるにつれて厚くなった。角質層を除く表皮と顆粒層の細胞層数及び厚さも濃度に比例して厚くなった。これらの効果は、レチノイン酸で最も大きく、レチノイド1とレチノイド2ではほぼ同程度であることが観察された。

【表4】

10日目の各測定結果のコントロール値に対する割合(%)

	0.001%	0.01%	0.1%	1%
小囊の直径				
レチノイン酸	71	50	46	—
レチノイド1	—	70	52	43
レチノイド2	—	73	58	48
小囊壁細胞層数				
レチノイン酸	135	156	161	—
レチノイド1	—	128	151	157
レチノイド2	—	120	150	157
表皮細胞層数				
レチノイン酸	115	148	163	—
レチノイド1	—	109	143	159
レチノイド2	—	103	142	155
顆粒層細胞層数				
レチノイン酸	130	172	173	—
レチノイド1	—	129	156	168
レチノイド2	—	131	155	165

た。そこで、本発明者らはレチノイド1、2について、次のような安全性試験を行なった。

【0029】皮膚累積刺激性試験

750g前後の雄性モルモット背部に被験レチノイドの1～5000ppmのエタノール溶液及び溶媒（エタノール）のみを1日1回8日間連日塗布し、皮膚反応を以下

に示す5段階で判定した。各レチノイドの各濃度につき、モルモット3匹を用い、その平均値で示した。

【表5】

評点0：皮膚反応が全く認められないもの

1：僅かに紅斑が認められるもの

2：明らかに紅斑が認められるもの

3：強い紅斑或いは僅かな浮腫・痂皮が認められるもの

4：明らかに浮腫、痂皮あるいはそれ異常の反応が認められるもの

結果を図2に示す。

【0030】同図より明らかなように、本発明にかかるレチノイドは優れた低皮膚累積刺激性を有し、レチノイン酸が100ppm以上でかなり強い皮膚累積刺激性を示すのに対し、本発明にかかるレチノイドは5000ppm（図示はしなかったが50000ppmでも同程度）の濃度でも皮膚累積刺激性を殆ど示さなかった。

代謝性試験

レチノイン酸が人体に対し毒性を示す場合があるのは、該レチノイン酸が人体内において極めて代謝されにくいことにも起因している。そこで、本発明者らはレチノイン酸及びレチノイド1、2の代謝性について検討した。

【0031】ラット肝臓ホモゲネートまたはラットプラ化合物の代謝性

ズマを用いて化合物の分解性を検討した。一定量の肝ホモゲネート（0.15M KCl 水溶液で灌流脱血したラット肝10グラムをpH7のリン酸緩衝液90mlとホモゲネートしたものを10%ホモゲネートとする）を含む緩衝液に、エタノールに溶解した被験物質を 1.09×10^{-3} Mとなるように加え、経時的にサンプリングを行い、高速液体クロマトグラフィーに付して被験物質を定量した。比較化合物として、テレフタル酸の3,5-ジイソプロピルアニリドを用いた。結果を以下の表6に示す。

【0032】

【表6】

化合物	酵素量	1時間反応後の残存量 (%)
比較化合物	肝 10%	50%
比較化合物	肝 1%	>90%
比較化合物	プラズマ 1%	90%
レチノイド1	肝 1%	0% (14分後に消失)
レチノイド1	プラズマ 1%	20%
レチノイド2	肝 1%	50%
レチノイド2	プラズマ 1%	20%

以上の結果から、本発明の化合物が易分解性であることが明らかである。

【0033】安定性試験

レチノイド1およびレチノイン酸の300ppmエタノール溶液にキセノン照射を行ない、その残存率をHPLCにより定量した。その結果、キセノン照射によりいずれのレチノイドも分解したが、レチノイド1では10時間後でわずかに残存した。また、アルミ泊により遮蔽した50℃におけるキセノン照射後の残存率

場合レチノイド1では30時間でも55%残存し、熱に対してはレチノイン酸に比較して十分な安定性を示した。

【0034】なお、この試験条件は過酷であり、このデータから判断して、実用的な安定性の実現は充分可能である。

【表7】

	レチノイド1	レチノイン酸
キセノン照射10時間/50℃	2	0
キセノン照射30時間/50℃	0	0

13		14
アルミ箔により遮蔽		
キセノン照射10時間/50℃	74	40
キセノン照射30時間/50℃	55	16

以上の結果を総合すると、レチノイド1, 2はレチノイン酸よりもレチノイド作用は低いものの、安全性、安定性が大幅に高く、皮膚外用剤に適用した場合に優れた効

果を示すことが示唆される。

【0035】次に本発明にかかるレチノイド1, 2を用いた具体的な皮膚外用剤について説明する。

実施例1 化粧水

(1)レチノイド1	0.05
(2)2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム	0.1
(3)酢酸トコフェロール	0.01
(4)グリセリン	4.0
(5)1, 3-ブチレングリコール	4.0
(6)エタノール	8.0
(7)ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	0.5
(8)メチルパラベン	0.2
(9)クエン酸	0.05
(10)クエン酸ソーダ	0.1
(11)香料	0.05
(12)精製水	残余

＜製法＞精製水に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ソーダ、グリセリン、1, 3-ブチレングリコールを溶解する。別にレチノイド1、エタノールにポリオキ

シエチレン(60)硬化ヒマシ油、酢酸トコフェロール、香料、メチルパラベンを溶解し、これを前述の精製水溶液に加えて可溶化、濾過して化粧水を得た。

【0036】

実施例2 クリーム

(1)セトステアリアルアルコール	3.5
(2)スクワラン	40.0
(3)ミツロウ	3.0
(4)還元ラノリン	5.0
(5)エチルパラベン	0.3
(6)ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミチン酸エステル	2.0
(7)ステアリン酸モノグリセリド	2.0
(8)N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	0.5
(9)2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5
(10)メトキシケイ皮酸オクチル	1.0
(11)酢酸レチノール	2.0
(12)月見草油	0.05
(13)香料	0.03
(14)レチノイド2	0.1
(15)1, 3-ブチレングリコール	5.0
(16)ポリエチレングリコール1500	5.0
(17)精製水	残余

＜製法＞セトステアリアルアルコール、スクワラン、ミツロウ、還元ラノリン、エチルパラベン、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミチン酸エステル、ステアリン酸モノグリセリド、N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、メトキシケイ皮酸オクチル、酢酸レチノール

ル、月見草油、レチノイド2を加熱溶解し、別個に75℃に加温した1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール1500とともに精製水に攪拌しながら加える。ホモミキサー処理し乳化粒子を細かくした後、攪拌しながら急冷し、クリームを得た。

【0037】

実施例3 乳液

(1) レチノイド2	0.2
(2) パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル	0.1
(3) ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキシル	0.2
(4) ステアリン酸	1.5
(5) セチルアルコール	0.5
(6) ミツロウ	2.0
(7) ポリオキシエチレン (10) モノオレイン酸エステル	2.0
(8) L-アルギニン	0.3
(9) L-グルタミン酸Na	0.02
(10) PCA-Na	0.05
(11) ヒアルロン酸Na	0.01
(12) プロピレングリコール	5.0
(13) グリセリン	3.0
(14) エタノール	3.0
(15) エチルパラベン	0.3
(16) 香料	0.03
(17) カルボキシビニルポリマー	0.12
(18) 精製水	残余

<製法>エタノールに香料を加えて溶解する(アルコール相)。精製水にL-アルギニン、L-グルタミン酸Na, PCA-Na, ヒアルロン酸Na, プロピレングリコール、グリセリン、カルボキシビニルポリマーを加えて加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合

し、加熱溶解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化する。これを攪拌しながらアルコール相を加える。その後攪拌しながら30℃に冷却して溶液を得た。

【0038】

実施例4 フォームマスク

(1) レチノイド1	0.02
(2) 4-tert-ブチル-4'-メトキシ-ジベンゾイルメタン	0.5
(3) ステアリン酸	1.0
(4) ベヘニル酸	1.0
(5) 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	1.5
(6) モノステアリン酸ポリオキシエチレン (5) グリセリン	2.5
(7) バチルアルコール	1.5
(8) 香料	0.05
(9) グリセリン	5.0
(10) 1, 3-ブチレングリコール	5.0
(11) ポリエチレングリコール1500	3.0
(12) メチルパラベン	0.1
(13) 水酸化カリウム	0.15
(14) 精製水	残余
(15) 液化石油ガス	6.0
(16) ジメチルエーテル	2.0

<製法>精製水にグリセリン、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール1500、メチルパラベン、水酸化カリウムを加え、70℃に加熱溶解する。これに液化石油ガス、ジメチルエーテルを除く他の成分を加熱

溶解し加える。これを均一混合したものを容器に充填する。最後に液化石油ガス、ジメチルエーテルを噴射剤として加え、フォームマスクを得た。

【0039】

実施例5 軟膏

(1) レチノイド1	0.1
(2) パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	4.0
(3) ブチルメトキシベンゾイルメタン	4.0
(4) 酢酸トコフェロール	0.5

17

- (5) パルミチン酸レチノール
 (6) ステアリルアルコール
 (7) モクロウ
 (8) ポリオキシエチレン (10) モノオレイン酸エステル
 (9) グリセリンモノステアリン酸エステル
 (10) ワセリン
 (11) 精製水

<製法> 精製水を70℃に保ち(水相)、その他の成分を70℃にて混合溶解する(油相)。水相に油相を加え、ホモキサーで均一に乳化し、その後冷却して軟膏を得た。

【0.040】

【発明の効果】 以上説明したように本発明にかかる皮膚外用剤によれば、特定のレチノイドを配合することによ

18

- 1.0
 18.0
 20.0
 0.25
 0.3
 32.0
 残余

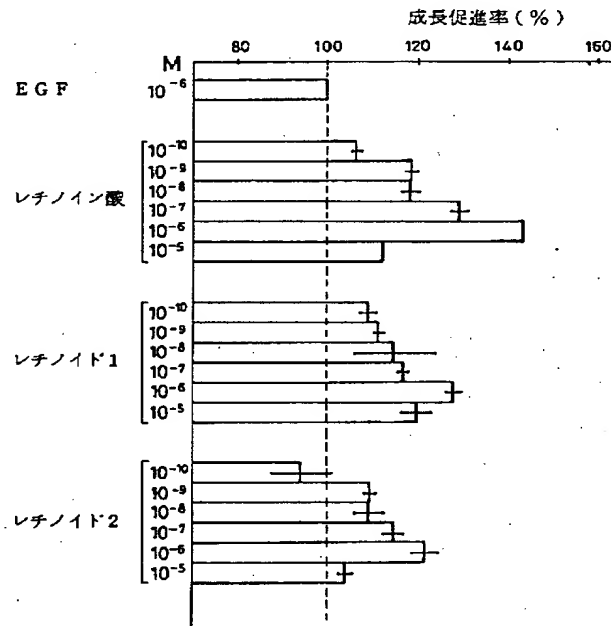
り、優れた安全性及び皮膚劣化防止作用を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

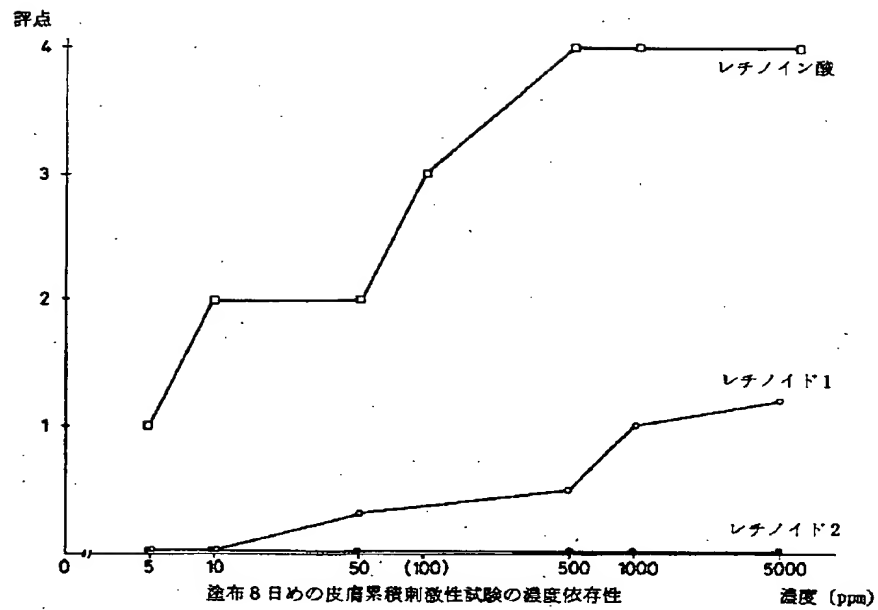
【図1】 本発明の有効成分であるレチノイドの線維芽細胞のEGF依存性増殖に及ぼす作用の説明図である。

【図2】 本発明の有効成分であるレチノイドの皮膚累積刺激性試験の結果を示す説明図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

C 0 7 C 69/608

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9279-4H

(72) 発明者 堀井 和泉

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(72) 発明者 藤井 誠史郎

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内

(72) 発明者 秋間 和雄

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(72) 発明者 首藤 紘一

東京都目黒区東山2-25-6-102